

УДК 616.2-002.1-018.73-053.2-084: 615.324

АБАТУРОВ А.Е., АГАФОНОВА Е.А., ТОКАРЕВА Н.М., БАБИЧ В.Л.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины»

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ЛИЗАТЫ КАК КЛЮЧЕВОЙ МЕДИКАМЕНТОЗНЫЙ КОМПОНЕНТ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

Резюме. В статье описаны возможности управления системой врожденного и адаптивного иммунитета медикаментозными средствами, в частности путем использования бактериального лизата Бронхо-мунал®. Подробно представлена иммунорегулирующая роль бактериальных лизатов. Дано патогенетическое обоснование использования бактериального лизата Бронхо-мунал® для профилактики острых респираторных инфекций у детей, в том числе у часто болеющих острыми респираторными инфекциями.

Ключевые слова: дети, острые респираторные инфекции, бактериальные лизаты, Бронхо-мунал®.

Введение

Острые респираторные инфекции (ОРИ) устойчиво занимают первое место в структуре инфекционной патологии органов дыхания у детей. В структуре инфекционной заболеваемости детей их удельный вес достигает 70 % [7, 8]. В последнее время наблюдается увеличение как частоты осложненного течения ОРИ, так и контингента детей, часто болеющих ОРИ [13, 25]. Согласно данным эпидемиологических исследований, ОРИ представляют собой основную причину не только заболеваемости, но и смертности среди детей. Эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) подчеркнули, что острые респираторные инфекции нижних дыхательных путей являются основным татогенным фактором в 19 % случаев смерти детей в возрасте до 5 лет и только в 2000 году с ними связано 1,9 миллиона случаев смерти среди детей (95% ДИ 1,6–2,2 млн). В связи с этим проблема профилактики острых респираторных инфекций приобретает особую актуальность. Основной причиной восприимчивости к респираторнотропным инфекционным агентам и неблагоприятного течения заболевания является нарушение функционирования иммунной системы [1, 22].

Бактериальные лизаты

Важнейшими медикаментозными средствами управления системой врожденного иммунитета, активность функционирования которой определяет вероятность инфицирования и течение заболевания, являются иммуномодуляторы микробного

происхождения — бактериальные лизаты и их синтетические аналоги [16]. Результаты экспериментальных исследований подтверждают концепцию, в основе которой лежит представление о способности бактериальных компонентов модулировать активность ответной реакции макроорганизма на воздействие различных патогенов. В частности, продемонстрировано, что у мышей, которым предварительно был введен интратрахеально в виде аэрозоля лизат гемофильной палочки, наблюдается высокий уровень резистентности к возникновению инфекционного процесса при инфицировании дыхательных путей различными патогенами: *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus anthracis* и *Aspergillus fumigatus* [21].

Бактериальные лизаты отнесены к группе иммуностропных препаратов и в современной классификации [11] представляют отдельную подгруппу: «Иммуномодуляторы микробного происхождения». Данные иммуномодуляторы — это препараты, содержащие комплексные РАРР (патоген-ассоциированные молекулярные паттерны) и оказывающие влияние на активность врожденной иммунной системы преимущественно через образ-распознающие рецепторы. Эффективность препаратов данной группы связана не только с активацией эффекторов врожденного иммунитета, но и с инициацией

© Абатуров А.Е., Агафонова Е.А., Токарева Н.М.,
Бабич В.Л., 2015

© «Здоровье ребенка», 2015

© Заславский А.Ю., 2015

адаптивного иммунитета [12, 15, 33]. Назначение иммуномодуляторов бактериального происхождения получило широкое распространение во многих странах: на сегодня во всем мире с момента их коммерциализации данными препаратами было пролечено около 150 млн пациентов [4, 5].

Препарат Бронхо-мунал® и доказательная база эффективности терапевтического действия

Одним из наиболее изученных комплексов бактериальных лизатов является комплекс, который содержится в препарате бактериального происхождения Бронхо-мунал® (ОМ-85). Препарат Бронхо-мунал® содержит лиофилизированный лизат 21 штамма 8 бактерий *Streptococcus pneumoniae* (4 штамма), *Streptococcus*

viridans (3 штамма), *Streptococcus piogenes* (1 штамм), *Haemophilus influenza* (1 штамм), *Klebsiella pneumonia* (2 штамма), *Klebsiella ozaenae* (1 штамм), *Staphylococcus aureus* (6 штаммов), *Moraxella catarrhalis* (3 штамма) [Bessler W.G. et al. Int Immunopharmacol 2010; 10:1086-1090.] и выпускается в капсулах по 7 мг (детям старше 12 лет) и по 3,5 мг (детям от 6 месяцев до 12 лет). В настоящее время проведено более 300 научных исследований, которые были посвящены изучению эффективности данного бактериального лизата в терапии, предупреждающей развитие острых респираторных инфекций у детей, из которых более 40 — контролируемые рандомизированные исследования. Эффективность бактериального лизата ОМ-85 исследована во многих клинических испытаниях и проанализирована в систематических обзорах (табл. 1).

Таблица 1. Краткая характеристика исследований клинической эффективности бактериального лизата ОМ-85, входящего в состав препарата Бронхо-мунал®, у детей

Возраст детей и количество пациентов (n)	Особенности группы детей	Доза и схема лечения	Результат	Авторы
1	2	3	4	5
От 6 месяцев до 3 лет (n = 210) (плацебо, n = 213)	Дети, посещающие детские дошкольные учреждения	1 капсула 1 раз в день на протяжении 10 суток, 3 курса в течение 3 месяцев	Через 3 месяца наблюдения риск эпизодов инфекций верхних дыхательных путей был значительно (на 48 %) меньше в группе, принимавшей ОМ-85 (9,5 % против 18,3 % в группе плацебо (относительный риск 0,79; 95% доверительный интервал от 0,59 до 1,06)). В конце периода наблюдения (3 месяца лечения и 4,5 месяца без) риск эпизодов инфекций верхних дыхательных путей был также меньше в группе, принимавшей ОМ-85 (26,7 против 33,8 % в группе плацебо (относительный риск 0,52; 95% доверительный интервал от 0,31 до 0,86))	[18]
От 1 года до 6 лет (n = 35) (плацебо, n = 40)	ОРИ с проявлением визинга	— " —	Снижение числа визинговых атак на 38 % в сравнении с плацебо (p < 0,001). Продолжительность каждой визинговой атаки была на 2 дня короче в группе, получавшей ОМ-85 BV, чем в группе плацебо (p < 0,001)	[34]
От 1 до 12 лет (n = 26) (плацебо, n = 28)	Часто болеющие ОРИ	— " —	Снижение числа ОРИ на 37 % (5,04 ± 1,99 в ОМ-85 группе против 8,00 ± 2,55 в группе плацебо, доверительный интервал 95 %). Снижение назначений антибиотиков на 45 % (2,46 ± 2,08 в ОМ-85 группе против 4,46 ± 2,08 в группе плацебо, доверительный интервал 95 %). Уменьшение продолжительности заболевания на 42 % (35,23 ± 17,64 дня в ОМ-85 группе против 460,75 ± 25,44 в группе плацебо, доверительный интервал 95 %)	[23]
От 1 до 12 лет (n = 587)	Часто болеющие ОРИ	— " —	Уменьшение продолжительности заболевания на 38 % (с 11,86 ± 8,41 суток до 7,36 ± 4,93 суток). В течение 3 месяцев терапии количество инфекций, зарегистрированных до начала лечения, снизилось на 87 % (с 1,79 ± 0,96 в месяц до 0,24 ± 0,46). Количество назначений антибиотиков снизилось на 38 % (с 1,71 ± 1,06 до 0,16 ± 0,51 раза в месяц)	[14]
От 26 до 96 месяцев (n = 120) (плацебо, n = 100)	Часто болеющие ОРИ	— " —	Снижение частоты заболеваний на 16 % (p < 0,05). Хороший профиль безопасности и переносимости	[37]
От 6 до 13 лет (n = 99) (плацебо, n = 100)	Девочки из детского дома	— " —	Снижение частоты заболеваний на 52 %, продолжительности заболеваний — на 74 %, дней пропуска школы (0 против 3 по среднему значению), назначений антибиотиков — на 66 % (p < 0,001)	[26]

Окончание табл. 1

1	2	3	4	5
От 1 года до 13 лет (n = 40) (плацебо, n = 26)	С низким уровнем IgA	—	Отклонения клинических или лабораторных маркеров аутоиммунных заболеваний после приема OM-85 не наблюдалось. Частота положительных реакций на антинуклеарные антитела была сопоставима со значениями у детей, которые не принимали OM-85. Побочные эффекты, требующие прекращения лечения, не были зафиксированы	[27]
От 3 до 6 лет (n = 20) (плацебо, n = 20)	С низким уровнем IgG	—	Снижение частоты заболеваний на 46 % ($2,8 \pm 1,4$) в группе, принимавшей OM-85 ($5,2 \pm 1,5$) ($p < 0,001$); снижение уровня IgG4 ($p < 0,05$)	[19]

Согласно данным метаанализа, доказательность профилактической эффективности бактериального лизата OM-85, входящего в состав препарата Бронхо-мунал®, у детей соответствует уровню А [36, 39, 40].

Механизм действия

Препарат Бронхо-мунал® (OM-85) предназначен для перорального применения. Устойчивость компонентов OM-85 к действию соляной кислоты позволяет RAMP достичь пейеровых бляшек кишечника и индуцировать дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки. Активированные плазматические клетки продуцируют специфические антитела, предупреждающие развитие инфекционного процесса [35].

Патоген-ассоциированные молекулярные структуры микроорганизмов бактериальных лизатов активируют TLR эпителиоцитов, иммуноцитов и М-клеток. Активация TLR эпителиоцитов респираторного тракта способствует более быстрой реакции неспецифических механизмов защиты и предупреждению развития инфекционного процесса. RAMP бактерий, взаимодействуя с TLR М-клеток, активируют их и способствуют усилению поглощения антигенов инфекционных агентов. Бактериальные лизаты оказывают как неспецифическое, так и специфическое действие на иммунную систему, вызывая антительный ответ на антигены инфекционного агента [1].

Hong Luan и соавт. [28] установили, что основными молекулярными целями бактериального лизата OM-85 являются TLR4 и TLR2, активация которых индуцирует активность экстрацеллюлярной регулируемой киназы ERK1/2 и фактора транскрипции NF-κB, что определяет продукцию провоспалительных Th₁-ассоциированных цитокинов (рис. 1).

Бактериальные лизаты индуцируют продукцию супероксид-аниона и монооксида азота альвеолярными макрофагами, что обеспечивает неспецифическую противовирусную и антибактериальную защиту респираторного тракта [29].

Christian Pasquali и соавт. [32] показали, что пероральное введение бактериального лизата достаточно для предотвращения развития вирусной инфекции у животных, а также для предупреждения неблагоприятных последствий в виде вторичного бактериального инфицирования. Группа ученых под руковод-

ством профессора Wolfgang G. Bessler [24] показала, что пероральное введение данного бактериального лизата приводит к повышению концентрации IgA в супернатантах культур клеток пейеровой бляшки и брыжеечных лимфатических узлов. Пероральное введение бактериального лизата способствует увеличению содержания IgA в слизистой оболочке дыхательных путей. Вполне вероятно, что стимуля-

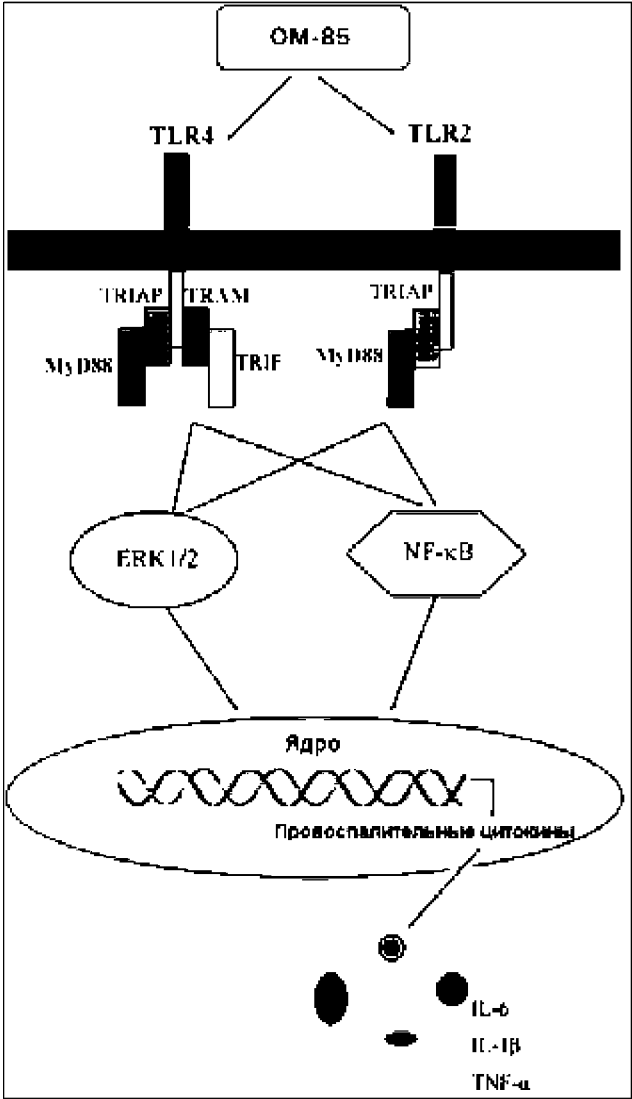


Рисунок 1. Провоспалительное действие бактериального лизата OM-85 [28]

ция иммунных клеток в пищеварительном тракте в результате рециркуляции клеток оказывает эффект и в слизистых оболочках других органов. Бактериальный лизат, входящий в состав препарата Бронхо-мунал[®], способен активировать ряд различных типов иммунных клеток, в том числе дендритные клетки, В- и Т-лимфоциты. Под влиянием бактериального лизата дендритные клетки увеличивают представление костимулирующих молекул CD40, CD86 на поверхности цитоплазматической мембраны, что способствует взаимодействию дендритных клеток с Т-лимфоцитами. Активация В-клеток сопровождается продукцией антител, способных связываться с вирусом гриппа и респираторно-синцитиальным вирусом, даже в отсутствие конкретного воздействия этих патогенов. Результаты данных исследований подчеркивают значение микробной стимуляции иммунной системы для поддержания эффективного местного иммунитета. Пероральное введение бактериальных продуктов является достаточным фактором, который обеспечивает индукцию синтеза антител непосредственно в респираторном тракте и в русле циркулирующей крови, что повышает уровень защиты от респираторных инфекционных агентов и снижает вероятность развития вторичных бактериальных инфекций (рис. 2).

В то же время при повторной стимуляции бактериальными лизатами происходит ингибирование экспрессии лиганда индуцибельного Т-клеточного костимулятора (inducible T-cell co-stimulator ligand — ICOSL) В-лимфоцитами [32]. С учетом того, что ICOSL-ICOS взаимодействие ассоциируется с развитием аллергических реакций, Th₂-зависимыми реакциями, бактериальный лизат,

содержащийся в препарате Бронхо-мунал[®], может быть медикаментозным фактором, предупреждающим возникновение аллергии. Также бактериальный лизат, содержащийся в препарате Бронхо-мунал[®], способствует рекрутированию регуляторных CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ Т-клеток в слизистую оболочку респираторного тракта, предупреждая развитие аллергического воспаления [30, 41].

Представляет клинический интерес действие бактериального лизата, входящего в состав препарата Бронхо-мунал[®] (ОМ-85), при хронических воспалительных заболеваниях респираторного тракта. Yanli Tao и соавт. [42] продемонстрировали, что его назначение мышам с экспериментальным хроническим риносинуситом сопровождается снижением уровня экспрессии супрессоров цитокинового сигнального каскада SOCS1, SOCS3; опухоль-некротизирующего фактора TNF-α и интерферона-γ, что способствует сокращению периодов обострения заболевания.

Применение препарата Бронхо-мунал[®] с профилактической целью в интеркуррентный период

Клинические исследования, проводимые начиная с 90-х годов прошлого века и до настоящего времени, показали, что лечение бактериальным лизатом, который составляет лекарственную основу препарата Бронхо-мунал[®] (ОМ-85), характеризуется достоверной эффективностью предупреждения развития различных респираторных инфекций [17, 31, 36, 38].

Urs B. Schaad [36] на основании метаанализа восьми двойных слепых исследований, в которых

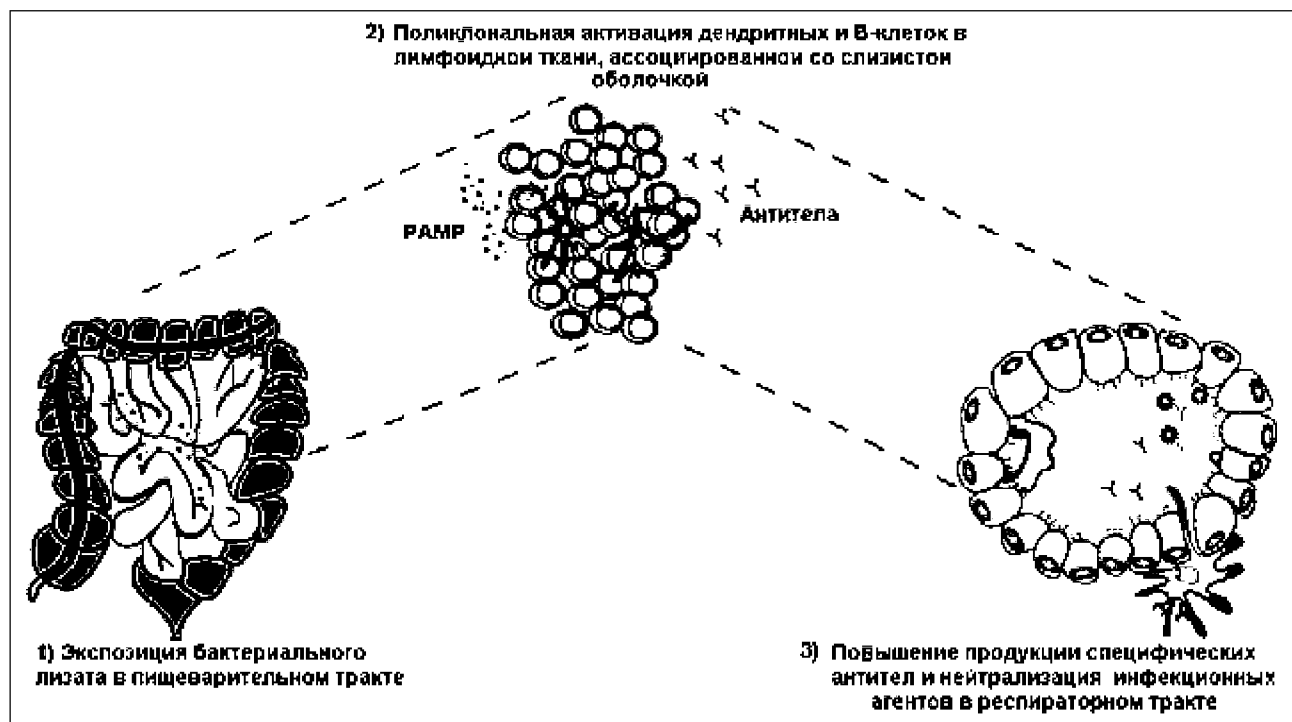


Рисунок 2. Схематическое представление механизма защитного действия бактериального лизата Бронхо-мунал[®] от респираторнотропных агентов [32]

участвовал 851 ребенок, продемонстрировал, что применение бактериального лизата, соответствующего составу Бронхо-мунал® П (ОМ-85), снижает на 26,2 % заболеваемость острыми респираторными инфекциями у детей.

На основании двойного слепого плацебо-контролируемого исследования эффективности и переносимости бактериального лизата, входящего в состав Бронхо-мунал® П (ОМ-85), у 99 девочек, проживающих в интернате, Jaime V. Jara-Pérez и Arturo Berber [26] установили, что острые респираторные инфекции после профилактического курса лечения протекали более легко в 33 % случаев. У данной группы детей были достоверно меньше средняя продолжительность заболеваний, в три раза меньше среднее количество пропущенных школьных дней.

Также была показана эффективность препарата в предупреждении ОРИ у часто болеющих детей [20]. Профилактическое назначение бактериального лизата, входящего в состав препарата Бронхо-мунал® П (ОМ-85), пятидесяти четырем часто болеющим ОРИ детям в возрасте от 1 года до 12 лет позволило сократить суммарную продолжительность всех ОРИ, перенесенных на протяжении года, с $60,75 \pm 25,44$ суток до $37,56 \pm 13,47$ суток и снизить частоту курсов антибактериальной терапии с $4,46 \pm 2,08$ до $2,46 \pm 2,08$ в году [23]. Согласно данным Т.П. Марковой и соавт. [9, 10], препарат Бронхо-мунал® П (ОМ-85) у часто болеющих ОРИ детей оказывает влияние как на специфические, так и на неспецифические механизмы иммунной системы. Показано, что на фоне терапии препаратом Бронхо-мунал® П (ОМ-85) происходит увеличение титра специфических антител класса IgA, которые взаимодействуют с антигенами определенных бактерий. Специфические антитела класса IgA пространственно разобщают патогены и рецепторы эпителиоцитов слизистой оболочки респираторного тракта. Неспецифическое действие связано с активацией функциональной активности макрофагов и выработкой ряда провоспалительных цитокинов (IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α , IFN- γ).

Способность очищенных бактериальных лизатов не только активировать неспецифическую защиту организма, но и повышать эффективность специфического иммунного ответа позволяет успешно применять их у часто болеющих детей, у которых ОРИ характеризуются затяжным течением.

Согласно нашим данным, у длительно и часто болеющих детей терапия препаратом Бронхо-мунал® П способствует снижению в 2–2,5 раза частоты острых респираторных инфекций, уменьшению вероятности развития осложненного течения острых респираторных инфекций и восстановлению зубиоза микрофлоры слизистых оболочек верхних дыхательных путей [2, 6]. Лонгитюдное исследование, проведенное нами в течение 2001–2010 гг., показало достаточно высокую клинико-иммунологическую эффективность препарата Бронхо-мунал® П в схеме профилактики ОРИ у часто бо-

леющих острыми респираторными инфекциями детей в возрасте от 3 до 14 лет. Клиническая эффективность терапии препаратом Бронхо-мунал® П (ОМ-85) характеризовалась уменьшением продолжительности острого респираторного эпизода на $1,8 \pm 0,2$ дня, снижением в $1,2 \pm 0,1$ раза кратности эпизодов ОРИ и уменьшением на 45 % количества случаев ОРИ с осложненным течением. Также надо отметить, что в 75,6 % случаев при проведении контрольных посевов со слизистых зева и носа после окончания курса терапии препаратом Бронхо-мунал® П (ОМ-85) восстанавливалось зубиотическое состояние микрофлоры слизистой оболочки зева и полости носа. Также после проведения профилактического курса препаратом Бронхо-мунал® П (ОМ-85) наблюдалось существенное повышение как относительного, так и абсолютного содержания CD3⁺, CD4⁺ на фоне нормализации иммунорегуляторного индекса, которое сочеталось с достоверным повышением концентрации IgA и IgG. Отмечалось достоверное перераспределение содержания субклассов иммуноглобулина G — увеличение содержания G₁ и уменьшение G₃, G₄ в сыворотке крови. Регистрировалось достоверное повышение концентрации противовоспалительного IL-10 и достоверное снижение концентрации провоспалительных цитокинов (IL-12p70 и IL-1 β) в сыворотке крови.

Применение препарата Бронхо-мунал® с лечебной целью во время острых респираторных инфекций

Cem Hasan Razi и соавт. [34] показали, что пероральное назначение бактериального лизата, соответствующего составу препарата Бронхо-мунал® П (ОМ-85), детям дошкольного возраста с острыми заболеваниями органов дыхания способствует снижению выраженности бронхообструкции и уменьшению продолжительности хрипов в легких. Согласно результатам нашего исследования [3], применение препарата Бронхо-мунал® П (ОМ-85) у детей с ОРИ способствует более быстрой ликвидации клинических проявлений заболевания: интоксикационного синдрома, катаральных явлений, а также предотвращает развитие бактериальных осложнений. Препарат Бронхо-мунал® можно комбинировать с антибиотиками. Применение препарата Бронхо-мунал® П (ОМ-85) в дозе 3,5 мг в сутки способствует повышению уровня интерферона α в сыворотке крови больного ребенка.

Заключение

Таким образом, в настоящее время профилактическая, лечебная эффективность при респираторных инфекциях и безопасность применения препарата Бронхо-мунал у детей продемонстрированы в многочисленных клинических исследованиях и доказаны системными аналитическими обзорами. В связи с чем можно считать, что препарат Бронхо-мунал® (ОМ-85) является патогенетическим лекар-

ственным средством для профилактики и лечения острых респираторных инфекций у детей. Согласно экспериментальным данным и результатам метаанализов, применение перорального препарата Бронхо-мунал® (ОМ-85) является патогенетически обоснованным и эффективным методом профилактики острых респираторных инфекций у детей, в том числе и у часто болеющих ОРИ. Назначение Бронхо-мунала, учитывая его способность ускорять процессы саногенеза и снижать риск развития бактериальных осложнений, рекомендуется и для лечения детей, больных острыми респираторными вирусными инфекциями. Препарат обладает высоким уровнем безопасности и переносимости. Результаты исследований, свидетельствующие о снижении необходимости в назначении антибактериальных препаратов после профилактического лечения препаратом Бронхо-мунал®, подчеркивают его общий саногенетический эффект.

Список литературы

1. Абатуров А.Е. Значение бактериальных лизатов в профилактике острых респираторных инфекций у детей // *Здоровье ребенка*. — 2013. — № 5 (48). <http://www.mif-ua.com/archive/article/36721>.
2. Абатуров О.Є., Височина І.Л. Вплив бронхомуналу на вміст субкласів імуноглобуліну G у сироватці крові дітей, які часто хворіють на гострі респіраторні інфекції (ЧХД) // *Перинатологія та педіатрія*. — 2003. — № 3. — С. 85.
3. Абатуров О.Є., Токарева Н.М. Ефективність лікування респіраторних вірусних захворювань у дітей із використанням бактеріальних лізатів // *Здоровье ребенка*. — 2015. — № 1 (60). <http://www.mif-ua.com/archive/article/40052>.
4. Ахматова Н.К. Молекулярные и клеточные механизмы действия иммуномодуляторов микробного происхождения на функциональную активность эффекторов врожденного иммунитета: Автореф. дис... д-ра мед. н. — 2006. — 26 с.
5. Бережной В.В. Иммунокоррекция в педиатрии // *Здоровье Украины*. — 2004. — № 108. — С. 25.
6. Височина І.Л. Санация слизистых зів часто хворіючих дітей (ЧХД) за допомогою використання бронхомуналу // *Перинатологія та педіатрія*. — 2003. — № 3. — С. 84.
7. Грибкова Н.В. Этиология ОРВИ среди госпитализированных детей в Республике Беларусь в 2011 и 2012 гг. // Н.В. Грибкова, Н.В. Сивец, Н.П. Шмелева и др. // *Вопросы вирусологии*. — 2015. — Т. 60, № 3. — С. 37-40.
8. Крамарев С.А., Костинская Н.Е. Профилактическая эффективность препарата Анаферон детский при ОРВИ и гриппе у детей // *Современная педиатрия*. — 2005. — № 3. — С. 119-121.
9. Маркова Т.П. Бактериальные иммуномодуляторы // *РМЖ*. — 2009. — № 3. — С. 24-27.
10. Маркова Т.П., Чувилов Д.Г. Длительно и часто болеющие дети // *РМЖ*. — 2002. — № 10 (3). — С. 125-127.
11. Про затвердження Формулярного довідника з використанням імуномодуючих та протиперісичних лікарських засобів: Наказ МОЗ України від 03.11.2008 № 629 // <http://www.uazakon.com>.
12. Юлиш Е.И. Бактериальные лизаты в лечении и профилактике респираторных заболеваний у детей / Е.И. Юлиш, Б.И. Крижунцев, С.Я. Ярошенко // *Здоровье ребенка*. — 2011. — № 2 (29). <http://www.mif-ua.com/archive/article/20654>.
13. Acosta R., Bahna S.L. Chronic cough in children // *Pediatr. Ann.* — 2014 Aug. — 43 (8). — e176-83. doi: 10.3928/00904481-20140723-07.
14. Berber A.C., Del-Rio-Navarro B.E. Use of Broncho-Vaxom in private practice. — phase IV trial in 587 children // *Clin. Ther.* — 1996 Nov-Dec. — 18(6). — 1068-79. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0149-2918\(96\)80062-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0149-2918(96)80062-2).
15. Cazzola M., Anapurapu S., Page C.P. Polyvalent mechanical bacterial lysate for the prevention of recurrent respiratory infections. — a meta-analysis // *Pulm. Pharmacol. Ther.* — 2012 Feb. — 25 (1). — 62-8. doi: 10.1016/j.pupt.2011.11.002.
16. Cazzola M., Rogliani P., Curradi G. Bacterial extracts for the prevention of acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: a point of view // *Respir. Med.* — 2008 Mar. — 102 (3). — 321-7. doi: 10.1016/j.rmed.2007.11.002.
17. Collet J.P. Effects of an immunostimulating agent on acute exacerbations and hospitalizations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The PARI-IS Study Steering Committee and Research Group. Prevention of Acute Respiratory Infection by an Immunostimulant / J.P. Collet, P. Shapiro, P. Ernst // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1997 Dec. — 156 (6). — 1719-24. doi: 10.1164/ajrccm.156.6.9612096.
18. Collet J.P., Ducruet T., Kramer M.S. The Epicrèche Research Group. Stimulation of nonspecific immunity to reduce the risk of recurrent infections in children attending day-care centers / J.P. Collet, T. Ducruet, M.S. Kramer et al. // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1993 Aug. — 12 (8). — 648-52. doi: 10.1097/00006454-199308000-00005.
19. Del-Rio-Navarro B.E. Use of OM-85 BV in children suffering from recurrent respiratory tract infections and subnormal IgG subclass levels / B.E. Del-Rio-Navarro, J.J. Luis Sienra-Monge, A. Berber et al. // *Allergol. Immunopathol. (Madr)*. — 2003 Jan-Feb. — 31 (1). — 7-13. PMID: 12573204.
20. Esposito S. Impact of a mixed bacterial lysate (OM-85 BV) on the immunogenicity, safety and tolerability of inactivated influenza vaccine in children with recurrent respiratory tract infection / S. Esposito, P. Marchisio, E. Prada et al. // *Vaccine*. — 2014 May 7. — 32 (22). — 2546-52. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.03.055.
21. Evans S.E. Stimulated innate resistance of lung epithelium protects mice broadly against bacteria and fungi / S.E. Evans, B.L. Scott, C.G. Clement et al. // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* — 2010 Jan. — 42 (1). — 40-50. doi: 10.1165/rcmb.2008-0260OC.
22. Guthrie R. Community-acquired lower respiratory tract infections. — etiology and treatment // *Chest*. — 2001. — 120 (6). — 2021-2034. doi: 10.1378/chest.120.6.2021.
23. Gutiérrez-Tarango M.D., Berber A. Safety and efficacy of two courses of OM-85 BV in the prevention of respiratory tract infections in children during 12 months // *Chest*. — 2001 Jun. — 119 (6). — 1742-8. doi: 10.1378/chest.119.6.1742.
24. Huber M., Mossman H., Bessler W.G. Th1-orientated immunological properties of the bacterial extract OM-85-BV // *Eur. J. Med. Res.* — 2005 May 20. — 10 (5). — 209-17. PMID: 15946922.
25. Izadnegahdar R. Childhood pneumonia in developing countries / R. Izadnegahdar, A.L. Cohen, K.P. Klugman, S.A. Qazi // *Lancet Respir. Med.* — 2013 Sep. — 1 (7). — 574-84. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70075-4.
26. Jara-Pérez J.V., Berber A. Primary prevention of acute respiratory tract infections in children using a bacterial immunostimulant: a double-masked, placebo-controlled clinical trial // *Clin. Ther.* — 2000 Jun. — 22 (6). — 748-59. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0149-2918\(00\)90008-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0149-2918(00)90008-0).
27. Karaca N.E. Does OM-85 BV prophylaxis trigger autoimmunity in IgA deficient children? / N.E. Karaca, N. Gulez, G. Aksu et al. // *Int. Immunopharmacol.* — 2011 Nov. — 11 (11). — 1747-51. doi: 10.1016/j.intimp.2011.06.009.
28. Luan H. OM85-BV induced the productions of IL-1β, IL-6, and TNF-α via TLR4 — and TLR2-mediated ERK1/2/NF-κB pathway in RAW264.7 cells / H. Luan, Q. Zhang, L. Wang et al. // *J. Interferon. Cytokine Res.* — 2014 Jul. — 34 (7). — 526-36. doi: 10.1089/jir.2013.0077.
29. Mauel J. Stimulation by a bacterial extract (Broncho-Vaxom) of the metabolic and functional activities of murine macrophages / J. Mauel, T. Van Pham, B. Kreis, J. Bauer // *Int. J. Immunopharmacol.* — 1989. — 11 (6). — 637-45. doi: 10.1016/0192-0561(89)90149-5.
30. Navarro S. The oral administration of bacterial extracts prevents asthma via the recruitment of regulatory T cells to the airways / S. Navarro, G. Cossalter, C. Chiavaroli et al. // *Mucosal. Immunol.* — 2011 Jan. — 4 (1). — 53-65. doi: 10.1038/mi.2010.51.
31. Orzel B. Oral immunization with bacterial extracts for protection against acute bronchitis in elderly institutionalized patients

with chronic bronchitis / B. Orcel, B. Delclaux, M. Baud, J.P. Derenne // *Eur. Respir. J.* — 1994 Mar. — 7 (3). — 446-52. doi: 10.1183/09031936.94.07030446.

32. Pasquali C. Enhanced Mucosal Antibody Production and Protection against Respiratory Infections Following an Orally Administered Bacterial Extract / C. Pasquali, O. Salami, Taneja M. et al. // *Front Med. (Lausanne)*. — 2014 Oct 30. — 1. — 41. doi: 10.3389/fmed.2014.00041.

33. Pfeifferle P., Prescott S.L., Kopp M. Microbial influence on tolerance and opportunities for intervention with prebiotics/probiotics and bacterial lysates // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2013 Jun. — 131 (6). — 1453-63; quiz 1464. doi: 10.1016/j.jaci.2013.03.020.

34. Razi C.H. The immunostimulant OM-85 BV prevents wheezing attacks in preschool children / C.H. Razi, K. Harmanci, A. Abaci et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2010 Oct. — 126 (4). — 763-9. doi: 10.1016/j.jaci.2010.07.038.

35. Rozy A., Chorostowska-Wynimko J. Bacterial immunostimulants-mechanism of action and clinical application in respiratory diseases // *Pneumonol. Alergol. Pol.* — 2008. — Vol. 76, № 5. — P. 353-359.

36. Schaad U.B. OM-85 BV, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review // *World J. Pediatr.* — 2010 Feb. — 6 (1). — 5-12. doi: 10.1007/s12519-010-0001-x.

37. Schaad U.B., Mütterlein R., Goffin H. Immunostimulation with OM-85 in children with recurrent infections of the upper respiratory tract: a double-blind, placebo-controlled multicenter study // *Chest*. — 2002 Dec. — 122 (6). — 2042-9. doi: 10.1378/chest.122.6.2042.

38. Soler M. Double-blind study of OM-85 in patients with chronic bronchitis or mild chronic obstructive pulmonary disease / M. Soler, R. Mütterlein, G. Cozma et al. // *Respiration*. — 2007. — 74 (1). — 26-32. doi: 10.1159/000093933.

39. Sprenkle M.D. Clinical efficacy of OM-85 BV in COPD and chronic bronchitis: a systematic review / M.D. Sprenkle, D.E. Niewoehner, R. MacDonald, I. Rutks, T.J. Wilt // *COPD*. — 2005 Mar. — 2 (1). — 167-75. PMID: 17136978.

40. Steurer-Stey C. Oral purified bacterial extracts in acute respiratory tract infections in childhood: a systematic quantitative review / C. Steurer-Stey, L. Lagler, D.A. Straub, J. Steurer, L.M. Bachmann // *Eur. J. Pediatr.* — 2007 Apr. — 166 (4). — 365-76. doi: 10.1007/s00431-006-0248-3.

41. Strickland D.H. Boosting airway T-regulatory cells by gastrointestinal stimulation as a strategy for asthma control / D.H. Strickland, S. Judd, J.A. Thomas et al. // *Mucosal. Immunol.* — 2011 Jan. — 4 (1). — 43-52. doi: 10.1038/mi.2010.43.

42. Tao Y. Bacterial extract OM-85 BV protects mice against experimental chronic rhinosinusitis / Y. Tao, T. Yuan, X. Li et al. // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* — 2015 Jun 1. — 8 (6). — 6800-6.

43. Williams B.G. Estimates of world-wide distribution of child deaths from acute respiratory infections / B.G. Williams, E. Gouws, C. Boschi-Pinto, J. Bryce, C. Dye // *Lancet Infect. Dis.* — 2002 Jan. — 2 (1). — 25-32. doi: 10.1016/S1473-3099(01)00170-0.

Получено 14.12.14

4-08-БРМ-АИГ-0915 ■

Абатуров А.Є., Агафонова Е.А., Токарева Н.М., Бабич В.Л.
ДУ «Дніпропетровська медична академія Міністерства
охорони здоров'я України»

БАКТЕРІАЛЬНІ ЛІЗАТИ ЯК КЛЮЧОВИЙ МЕДИКАМЕНТОЗНИЙ КОМПОНЕНТ ПРОФІЛАКТИКИ І ЛІКУВАННЯ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ІНФЕКЦІЙ У ДІТЕЙ

Резюме. У статті описані можливості управління системою вродженого і адаптивного імунітету медикаментозними засобами, зокрема шляхом використання бактеріального лізату Бронхо-мунал®. Детально представлена імунорегулююча роль бактеріальних лізатів. Дано патогенетичне обґрунтування використання бактеріального лізату Бронхо-мунал® для профілактики гострих респіраторних інфекцій у дітей, у тому числі у тих, які часто хворіють на гострі респіраторні інфекції.

Ключові слова: діти, гострі респіраторні інфекції, бактеріальні лізати, Бронхо-мунал®.

Abaturov O.Ye., Agafonova O.O., Tokareva N.M.,
Babych V.L.

State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry
of Healthcare of Ukraine», Dnipropetrovsk, Ukraine

BACTERIAL LYSATES AS A KEY DRUG COMPONENT OF THE PREVENTION AND TREATMENT FOR ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS IN CHILDREN

Summary. The article describes the possibilities of the control of innate and adaptive immunity by medications, in particular through the use of bacterial lysate Broncho-munal®. Immunoregulatory role of bacterial lysates is presented in detail. The pathogenetic rationale for application of bacterial lysate Broncho-munal® to prevent acute respiratory infections in children, including children with recurrent acute respiratory infections, is given.

Key words: children, acute respiratory infections, bacterial lysates, Broncho-munal®.